

Intracochlear electrical stimulation to suppress tinnitus

Citation for published version (APA):

Arts, R. A. G. J. (2016). *Intracochlear electrical stimulation to suppress tinnitus*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20160115ra>

Document status and date:

Published: 01/01/2016

DOI:

[10.26481/dis.20160115ra](https://doi.org/10.26481/dis.20160115ra)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Tinnitus (aurium), ook wel bekend als oorsuizen, is de betekenisloze fantoomsensatie van geluid. Ongeveer 50 miljoen mensen in de Verenigde Staten en een geschatte 70 miljoen in de Europese Unie ervaren tinnitus [Cederroth et al., 2013]. De geschatte prevalentie van tinnitus in Nederland is 2 miljoen waarvan ongeveer 60.000 mensen ernstig lijden aan tinnitus [Cima et al. 2009]. Sommige van hen ervaren hierdoor serieuze problemen in het dagelijks leven en overwegen zelfdoding [Turner et al., 2007]. Tot op heden blijft tinnitus resistent voor de huidige medische behandelopties en kan er enkel therapie worden aangeboden om te leren omgaan met tinnitus [Jastreboff 1999; Cima et al., 2012].

Hoewel de precieze oorzaak van tinnitus nog niet geheel duidelijk is, is de huidige consensus dat tinnitus het resultaat is van ongewenste plasticiteit in de centrale auditieve zenuwbanen als gevolg van auditieve deprivatie [Du Verney, 1731; Engineer et al., 2011]. Deze neurale plasticiteit als onderliggende oorzaak, en daarmee de tinnitus waarneming zou omkeerbaar moeten zijn met verhoogde auditieve stimulatie. Akoestische geluidsverrijking door zowel conventionele hoortoestellen [Saltzman and Ersner, 1947; Shekhawat et al., 2013; Hoare et al., 2014], tinnitus maskeerders [Erlandsson et al., 1987; Vernon and Meikle, 2003; Fioretti et al., 2012] of muziek met tinnitus-gerelateerde aanpassingen [Davis et al., 2007; Tass et al., 2012; Pantev et al., 2012a; Pantev et al., 2012b; Reavis et al., 2012] is een potentiële behandeloptie, maar laat een grote variabiliteit in effectiviteit tussen patiënten zien. Deze variabiliteit kan worden verklaard door de heterogeniteit van tinnitus dat lijkt te worden veroorzaakt door de auditieve deprivatie dat op verschillende niveaus van de auditieve signaalverwerking kan optreden. Omdat de meest voorkomende oorzaak van auditieve deprivatie in het slakkenhuis is gelegen ter hoogte van de haarcellen, dienen behandelopties deze pathologie te omzeilen.

Een mogelijkheid om deze haarcellen te omzeilen is het gebruik van een cochleair implantaat (CI). Een CI is een elektronisch apparaat dat gedeeltelijk wordt geïmplanteerd in de cochlea (slakkenhuis). Het zet akoestisch geluid om in elektrische stroom dat de auditieve zenuw direct stimuleert. Het apparaat werd ontwikkeld voor patiënten met bilateraal ernstig tot zeer ernstig perceptief gehoorverlies waarbij geluidsversterking met een conventioneel hoortoestel onvoldoende de mogelijkheid biedt om spraak te verstaan.

Het doel van dit onderzoek was het evalueren van de relatie tussen intracochleaire elektrische stimulatie (stimulatie in het slakkenhuis) dat gegenereerd wordt door het CI en tinnitus. Verder was het doel het optimaliseren van de stimulatiekarakteristieken voor tinnitusonderdrukking.

Samenvatting van de bevindingen

In **Hoofdstuk 1**, voerden wij de eerste literatuurstudie uit dat een overzicht laat zien van alle publiekelijk beschikbare artikels over het gebruik van cochleair implantaten als behandeloptie voor tinnitus bij eenzijdig doven. Er werden negen artikels gemeld. Gevonden werd dat het CI de tinnitus onderdrukt in het merendeel van de eenzijdig dove patiënten. Sommige studies laten zelfs een complete tinnitus reductie zien na CI-activatie. Er werd in geen geval een verslechtering van de tinnitus gerapporteerd. Het tinnitus niveau lijkt te stabiliseren na drie tot zes maanden na de eerste fitting. Geconcludeerd wordt dat cochleaire implantatie moet worden beschouwd als een behandeloptie voor tinnitus in eenzijdig doven. Echter, geschikte patiëntselectie lijkt essentieel voor de effectiviteit aangezien verwacht wordt dat voor een positief effect de tinnitus dient te zijn ontstaan door cochleaire deafferentatie.

Desalniettemin is het bekend dat tinnitus het gevolg kan zijn van de CI-operatie (complicatie). Echter, de incidentie varieert aanzienlijk tussen de studies. Tot op heden blijft het onduidelijk waarom sommige CI-patiënten tinnitusklasten ervaren als gevolg van de operatie terwijl andere patiënten deze tinnitusklasten niet ervaren. Een mogelijke verklaring is dat verslechtering van het restgehoor als gevolg van de traumatische insertie van de elektrodedrager de postoperatieve ervaring van tinnitus teweeg kan brengen.

Hoofdstuk 2 beschrijft een retrospectieve studie dat gebruik maakte van de databank van het CI-team Zuidoost-Nederland, gestationeerd in het Maastricht Universitair Medisch Centrum. Van de 512 patiënten die tussen 2003 en 2013 zijn geïmplanteerd voldeden 247 patiënten aan de inclusiecriteria. Deze 247 patiënten werden een vragenlijst toegezonden waarvan 197 patiënten werden toegelaten in het onderzoek. Er werd geen statistisch significante associatie gevonden tussen de perioperatieve verslechtering van de gehoordrempels (gemeten met behulp van pure toon-audiometrie) en de ontwikkeling of verslechtering van tinnitus. Geconcludeerd wordt dat voor patiënten met preoperatief restgehoor, er geen verhoogd risico op de ontwikkeling van chronische tinnitus na gehoorbeschadiging ten gevolge van cochleaire implantatie lijkt te zijn.

Aangezien het CI een positief effect lijkt te hebben op tinnitus (hoofdstuk 1) rijst de vraag welk mechanisme verantwoordelijk is voor tinnitusonderdrukking na cochleaire implantatie. Is deze onderdrukking te wijten aan de omkering van de veronderstelde ongewenste plasticiteit of is het simpelweg de aandachtsverschuiving van de tinnitus naar omgevingsgeluiden en daardoor minder bewustzijn dat de tinnituswaarneming reduceert?

In **Hoofdstuk 3** wordt een prospectieve klinische trial beschreven over een cohort van elf proefpersonen met bilateraal ernstig tot zeer ernstig gehoorverlies, unilateraal CI en tinnitus. De meeste proefpersonen waren in staat om kortdurende tinnitus reductie door intracochleaire elektrische stimulatie dat onafhankelijk is van akoestisch geluid te ervaren. Tinnitus kan worden verminderd met hoorbare of zelfs onhoorbare stimuli met een stroomniveau onder de gehoordrempel. Geen duidelijke trends werden gevonden in de optimale stimulatiekenmerken. De optimale stimulatiekenmerken voor tinnitus reductie lijken daarom zeer patiënt-specifiek te zijn.

Om de langetermijneffecten van intracochleaire elektrische stimulatie dat onafhankelijk is van akoestische input te onderzoeken is een contralateraal normaalhorend oor vereist. Dit contralaterale oor maakt de communicatie mogelijk tijdens intracochleaire elektrische stimulatie dat onafhankelijk is van akoestisch geluid.

Hoofdstuk 4 rapporteert daarom over een patiënt dat zich presenteerde met een slopende tinnitus in het rechter oor dat twee jaar aanwezig was na een idiopathisch plotseling perceptief gehoorverlies in het rechter oor met een gemiddelde gehoordrempel over 0.5, 1 en 2 kHz van 97 dB hearing level. Zijn rechter oor werd geïmplanteerd met een CI om de tinnitus te onderdrukken. De standaard klinische CI-revalidatie werd gevolgd door drie maanden van tinnitus-specifieke intracochleaire elektrische stimulatie (zonder de waarneming van omgevingsgeluiden). Tinnitus kan gedurende maanden worden verminderd met zowel het standaard klinische CI als intracochleaire elektrische stimulatie dat onafhankelijk is van een akoestische input. Er werd geen negatief effect van intracochleaire elektrische stimulatie dat onafhankelijk is van een akoestische input op spraakwaarneming in ruis opgemerkt. Bovendien is het aanvullend gebruik van een klinische CI voordelig voor spraakdiscriminatie in de gerapporteerde eenzijdig dove patiënt.

Hoewel de resultaten van hoofdstuk 4 veelbelovend zijn, is het bewijs van deze bevinding gelimiteerd aangezien het een enkele casus betreft. Daarom werd in hoofdstuk 5-7 van dit proefschrift een cohort van tien eenzijdig dove proefpersonen met tinnitus gelokaliseerd in het dove oor beschreven.

Hoofdstuk 5 beschrijft een prospectieve klinische trial over de kortetermijneffecten van tinnitus-specifieke elektrische stimulatie (zonder de waarneming van omgevingsgeluiden) op tinnitus. Bovendien waren met de gebruikte onderzoekopzet drie aanvullende onderzoeksvragen te beantwoorden: (1) Onderdrukt de CI-operatie zelf tinnitus? (2) Onderdrukt de klinische CI tinnitus? en (3) Is een 1-week durende periode van CI-deactivatie voldoende om de mogelijke invloed van het verstrekken van een gehoorsensatie op de tinnitus-ervaring uit te sluiten? De resultaten suggereren dat tinnitus kan worden verminderd met tinnitus-specifieke elektrische stimulatie. In sommige gevallen zelfs met onhoorbare stimuli. De optimale stimuli voor tinnitusonderdrukking blijken patiënt-specifiek te zijn. Echter, middelluidetot luidestimuli onderdrukken tinnitus significant beter dan zachtestimuli. Dit kan gedeeltelijk worden verklaard door het maskeereffect. Bovendien laat dit hoofdstuk een tinnitus reductie zien tijdens de standaard klinische CI-revalidatie terwijl de CI-operatie zelf een positief noch negatief effect op tinnitus heeft. De originele tinnitusbuidheid werd hersteld na één week van CI-deactivatie. Deze bevindingen zijn in lijn met de hypothese dat tinnitus is gerelateerd aan ongewenste neuroplasticiteit als gevolg van gehoorverlies en laten zien dat tinnitus in ieder geval voor minuten kan worden onderdrukt met tinnitus-specifieke intracochleaire elektrische stimulatie.

Het belangrijkste doel van **Hoofdstuk 6** is het onderzoeken van de mogelijkheid voor het ontwikkelen van een “Tinnitus Implanataat” (TI), een intracochleaire pulsgenerator voor de onderdrukking van tinnitus. Hoewel de resultaten die verkregen zijn in hoofdstuk 5 veelbelovend lijken te zijn, is langdurige tinnitusonderdrukking een vereiste voor de levensvatbaarheid van het TI. Daarom werden de langetermijneffecten van tinnitus-specifieke elektrische stimulatie (zonder de waarneming van omgevingsgeluiden) vergeleken met de langetermijneffecten van het standaard stimulatiepatroon van een CI (met de waarneming van omgevingsgeluiden). Dit hoofdstuk laat zien dat tinnitus ook langdurig kan worden onderdrukt met intracochleaire elektrische stimulatie onafhankelijk van omgevingsgeluiden. Er werd geen statistisch significant verschil in tinnitusonderdrukking gevonden tussen het standaard klinische CI en het experimentele TI.

De codering van omgevingsgeluiden lijkt geen vereiste te zijn voor tinnitusonderdrukking met behulp van intracochleaire elektrische stimulatie. Bovendien blijkt het mogelijk te zijn om tinnitus te onderdrukken met onhoorbare stimuli. Het is daarom aannemelijk dat tinnitusonderdrukking met CI niet enkel wordt veroorzaakt door een verschuiving van de aandacht van de tinnitus naar omgevingsgeluiden. Zowel het standaard klinische CI als het experimentele TI zijn potentiële behandelopties voor tinnitus. Niettemin, een laatste relevante onderzoeksvraag blijft vooralsnog onbeantwoord, namelijk: Wat is het effect van intracochleaire elektrische stimulatie dat niet codeert voor omgevingsgeluiden, maar wel de tinnitus onderdrukt, op de spraakdiscriminatie bij eenzijdig doven?

In **Hoofdstuk 7** werd het effect van tinnitus-specifieke elektrische stimulatie op spraakdiscriminatie gerapporteerd. Bovendien beantwoordden we twee aanvullende onderzoeksvragen: (1) Wat is het effect van het standaard klinische CI op spraakdiscriminatie bij eenzijdig doven? en (2) Is formele auditieve training tijdens de CI-revalidatie in eenzijdig doven voordelig? De resultaten suggereren dat tinnitus-specifieke elektrische stimulatie positieve noch negatieve effecten op spraakdiscriminatie hebben. Het standaard klinische CI is bij eenzijdig doven voordelig in zowel spraakdiscriminatie in stilte als in ruis en de subjectief beoordeelde gehoorfunctie. Bovendien lijkt de formele auditieve training niet voordelig te zijn

op de spraakdiscriminatie. Echter, het CI-gerelateerde ongemak tijdens de CI-revalidatie reduceerde significant sneller bij de proefpersonen die de formele auditieve training ondergingen.

Conclusies en toekomstperspectieven

Dit proefschrift biedt nieuwe en klinisch relevante inzichten in de effecten van intracochleaire elektrische stimulatie op tinnitus. In de verschillende hoofdstukken van dit proefschrift onderdrukt intracochleaire elektrische stimulatie de tinnitus significant. Er werd geen significant verschil gevonden tussen de elektrische stimulatie dat codeert voor omgevingsgeluiden en de elektrische stimulatie dat niet codeert voor omgevingsgeluiden. Bovendien lijken de optimale stimulatiekarakteristieken patiënt-specifiek te zijn. De bevindingen suggereren dat tinnitusonderdrukking mogelijk is door de omkering van de veronderstelde ongewenste plasticiteit. Dit haalbaarheidsonderzoek zal leiden naar de verdere ontwikkeling van intracochleaire elektrische stimulatie als behandeloptie voor tinnitus.

Hoewel er geen bewijs werd gevonden dat stimulatie dat werd afgestemd op de toonhoogte van de tinnitus het optimale stimulatiepatroon is voor tinnitusonderdrukking (hoofdstuk 3 en 5), kan deze behandeloptie mogelijk worden geoptimaliseerd met behulp van Magnetic Resonance Imaging (MRI). Preoperatieve ultra-hoge veldsterkte (functionele) MRI van het centrale zenuwstelsel kan aannemelijk nauwkeuriger en objectief informatie verschaffen over de optimale positie van de intracochleaire stimulatie voor tinnitusonderdrukking in vergelijking met de subjectieve procedure, zoals gebruikt in hoofdstuk 3-5, voor het vinden van de tinnitus toonhoogte. Bovendien zit er mogelijk een discrepantie tussen de waargenomen toonhoogte van de tinnitus en de locatie van de tinnitus binnen de tonotopische organisatie. De tonotopische organisatie van de corticale [Moerel et al., 2014] en subcorticale [De Martino et al., 2013] structuren van de auditieve zenuwbanen kan worden gebruikt om de optimale positie voor stimulatie in de cochlea te voorspellen. Middels postoperatieve Computed Tomography (CT) kan de exacte positie van de afzonderlijke elektroden worden bepaald [Gazibegovic et al., 2014] en kan worden berekend welke elektrode correspondeert met de optimale positie van de stimulatie [unpublished data].

Hoofdstuk 6 van dit proefschrift suggereert dat akoestische informatie geen vereiste is voor tinnitusonderdrukking met intracochleaire elektrische stimulatie. Bovendien lijkt het tot op zekere hoogte mogelijk, met behulp van minder traumatische technieken [Van Abel et al., 2015] het restgehoor te besparen. Toekomstig onderzoek naar het effect van betekenisloze intracochleaire elektrische stimulatie op tinnitus zou daarom mogelijk kunnen worden uitgebreid naar een populatie met aanzienlijk (ipsilateraal) restgehoor. Als alternatief lijkt extracochleaire stimulatie [Di Nardo et al., 2009] een potentiële behandeloptie voor tinnitus in een selectie van de patiënten waarbij behoud van gehoor wenselijk is. Verder kan het zijn dat de effectiviteit van intracochleaire elektrische stimulatie op tinnitusonderdrukking verder wordt geoptimaliseerd door een combinatie van spraakverwerking en de betekenisloze, tinnitus-specifieke elektrische stimulatie [Tyler et al., 2015].

Hoofdstuk 3-6 van dit proefschrift suggereren dat de waargenomen tinnitussuppressie teweeg is gebracht door de omkering van de veronderstelde ongewenste plasticiteit. Deze tinnitussuppressie is niet alleen is te wijten aan een verschuiving van de aandacht van de tinnitus naar omgevingsgeluiden en dus het verminderde bewustzijn. Zowel de frequent waargenomen residuele inhibitie als de mogelijkheid om tinnitus te reduceren met onhoorbare (stimulatie op een niveau onder de gehoordrempel óf stimulatie waarbij luidheidsadaptatie optreedt) elektrische stimulatie ondersteunen deze hypothese. Dit gesuggereerde fysiologische effect in combinatie met de aannemelijke heterogeniteit in de oorzaak van

tinnitus maken neurostimulatie van de vestibulocochleaire zenuw [Bartels et al., 2007], subcorticale diepe hersenstimulatie [Smit et al., 2015] en corticale stimulatie [Engelhardt et al., 2014] potentiële behandelopties voor tinnitus. Echter, intracochleaire elektrische stimulatie lijkt de voorkeur te hebben door de relatieve eenvoud om toegang te krijgen tot de gewenste structuur, het relatief eenvoudige beloop van de tonotopische organisatie van de cochlea [Greenwood, 1990] en het feit dat de cochlea aan het begin staat van de afferente auditieve zenuwbanen waar de informatie nog niet is doorgestuurd naar beide zijden (ipsilateraal en contralateraal) van de hersenstam, en vervolgens beide hemisferen. Bovendien is het centrale zenuwstelsel gecompliceerder en zijn de verbindingen minder goed begrepen doordat er meerdere parallelle banen zijn.

Hoewel intracochleaire elektrische stimulatie een levensvatbare behandeloptie lijkt te zijn voor tinnitus, is een behandeling op maat vereist voor klinische implicaties waardoor men alle beschikbare potentiële behandelopties moet overwegen. Bij deze overweging zou men eerst moeten kijken naar de minst invasieve behandelopties zoals conventionele hoortoestellen [Hoare et al., 2014], geluidsverrijking met muziek met tinnitus gerelateerde modificaties [Tass et al., 2012] en/of cognitieve gedragstherapie [Jastreboff 1999; Cima et al., 2012].

Referenties

- Bartels H, Staal MJ, Holm AF, Mooij JJ, Alberts FW: Long-term evaluation of treatment of chronic, therapeutically refractory tinnitus by neurostimulation. *Stereotact Funct Neurosurg* 2007;85(4):150-7.
- Cederroth CR, Canlon B, Langguth B: Hearing loss and tinnitus – are funders and industry listening? *Nature Biotechnology* 2013; 31:972-4.
- Cima RF, Joore MA, Maes IH, Scheyen DJ, El Refaie A, Baguley DM, Vlaeyen JW, Anteunis LJ: Cost-effectiveness of multidisciplinary management of tinnitus at a specialized Tinnitus centre. *BMC Health Serv Res* 2009;11;9:29.
- Cima RF, Maes IH, Joore MA, Scheyen DJ, El Refaie A, Baguley DM, Anteunis LJ, van Breukelen GJ, Vlaeyen JW: Specialised treatment based on cognitive behaviour therapy versus usual care for tinnitus: a randomized controlled trial. *Lancet* 2012;379(9830):1951-9.
- Davis PB, Paki B, Hanley PJ: Neuromonics tinnitus treatment: third clinical trial. *Ear Hear* 2007;28:242-259.
- De Martino F, Moerel M, van de Moortele PF, Ugurbil K, Goebel R, Yacoub E, Formisano E: Spatial organization of frequency preference and selectivity in the human inferior colliculus. *Nat Commun* 2013;4:1386.
- Di Nardo W, Cianfrone F, Scorpecci A, Cantone I, Giannantonio S, Paludetti G: Transtympanic electrical stimulation for immediate and long-term tinnitus suppression. *Int Tinnitus J* 2009;15(1):100-6.
- Du Verney G: *Traité de l'organe de l'ouïe: contenant la structure, les usages & les maladies de toutes les parties de l'oreille* (1731). Leide: Joh. Arn. Langerak.
- Engelhardt J, Dauman R, Arné P, Allard M, Dauman N, Branchard O, Perez P, Germain C, Caire F, Bonnard D, Cuny E: Effect of chronic cortical stimulation on chronic severe tinnitus: a prospective randomized double-blind cross-over trial and long-term follow up. *Brain Stimul* 2014;7(5):694-700.
- Engineer ND, Riley JR, Seale JD, Vrana WA, Shetake JA, Sudanagunta SP, Borland MS, Kilgard MP: Reversing pathological neural activity using targeted plasticity. *Nature* 2011;470(7332):101-104.
- Erlandsson S, Ringdahl A, Hutchins T, Carlsson SG: Treatment of tinnitus: a controlled comparison of masking and placebo. *Br J Audiol* 1987;21(2):37-44.
- Fioretti A, Peri G, Eibenstein A: Suppression of tinnitus in a patient with unilateral sudden hearing loss: a case report. *Case Reports in Otolaryngology* DOI: 10.1155/2012/210707.
- Gazibegovic D, Dees G, van Hoof M, Stokroos R: The assessment of the scalar position of the HiFocus Mis Scala electrode based on MRI and Cone Beam CT fusion. 8th International symposium on objective measures in auditory implants 2014; <http://www.epostersonline.com/omai2014/node/202>

Greenwood DD: A cochlear frequency-position function for several species – 29 years later. *J Acoust Soc Am* 1990;87(6):2592-2605.

Hoare DJ, Edmondson-Jones M, Sereda M, Akeroyd MA, Hall D: Amplification with hearing aids for patients with tinnitus and co-existing hearing loss. *Cochrane Database of Systematic Reviews* DOI: 10.1002/14651858.CD010151.pub2.

Jastreboff PJ: Tinnitus retraining therapy. *Br J Audiol* 1999;33(1):68-70.

Moerel M, De Martino F, Formisano E: An anatomical and functional topography of human auditory cortical areas. *Front Neurosci* 2014;8:225.

Pantev C, Okamoto H, Teismann H: Music-induced cortical plasticity and lateral inhibition in the human auditory cortex as foundations for tonal tinnitus treatment. *Front Syst Neurosci* DOI: 10.3389/2012/00050.

Pantev C, Okamoto H, Teismann H: Tinnitus: the dark side of auditory cortex plasticity. *Ann NY Acad Sci* 2012;1252:253-258.

Reavis KM, Rothholtz VS, Tang Q, Carroll JA, Djalilian H, Zeng F-G: Temporary suppression of tinnitus by modulated sounds. *J Assoc Res Otolaryngol* 2012;13(4):561-71.

Saltzman M, Ersner M: A hearing aid for the relief of tinnitus aurium. *Laryngoscope* 1947;57:358-66.

Shekhawat GS, Searchfield GD, Stinear CM: Role of hearing aids in tinnitus intervention: a scoping review. *J Am Acad Audiol* 2013;24:747-762.

Smit JV, Janssen ML, Schulze H, Jahanshahi A, Van Overbeeke JJ, Temel Y, Stokroos RJ: Deep brain stimulation in tinnitus: current and future perspectives. *Brain Res* 2015;1608:51-65.

Tass PA, Adamchic I, Freund H-J, von Stackelberg T, Hauptmann C: Counteracting tinnitus by acoustic coordinated reset neuromodulation. *Restor Neurol Neurosci* 2012;30:137-159.

Turner O, Windfuhr K, Kapur N: Suicide in deaf populations: a literature review. *Ann Gen Psychiatry* 2007;6:26.

Tyler RS, Keiner AJ, Walker K, Deshpande AK, Witt S, Killian M, Ji H, Patrick J, Dillier N, van Dijk P, Lai WK, Hansen MR, Gantz B: A series of case studies of tinnitus suppression with mixed background stimuli in a cochlear implant. *Am J Audiol* 2015;[Epub ahead of print].

Van Abel KM, Dunn CC, Sladen DP, Oleson JJ, Beatty CW, Neff BA, Hansen M, Gantz BJ, Driscoll CL: Hearing preservation among patients undergoing cochlear implantation. *Otol Neurotol* 2015;36(3):416-21.

Vernon JA, Meikle MB: Masking devices and alprazolam treatment for tinnitus. *Otolaryngol Clin N Am* 2003;36:307-320.